

K



P. 2.2

Espacenet

Bibliographic data: WO 0001384 (A1)

KETOTIFEN PREPARATION FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION

Publication date: 2000-01-13

Inventor(s): MORI JUN [JP]; MATSUZAWA TAKAYASU [JP]; YAMA SEIJIRO [JP]; TAKAO SUNAO [JP] ±

Applicant(s): LEAD CHEM CO LTD [JP]; MORI JUN [JP]; MATSUZAWA TAKAYASU [JP]; YAMA SEIJIRO [JP]; TAKAO SUNAO [JP] ±

Classification:
 - **international:** **A61K31/451; A61K47/32; A61K9/00;** (IPC1-7): A61K31/445; A61K47/32; A61K9/70; C07D409/04
 - **European:** A61K31/451; A61K47/32; A61K9/00M3

Application number: WO1998JP02958 19980701

Priority number(s): WO1998JP02958 19980701

Also published as: • AU 7936198 (A)

Cited documents: JP5000947 (A) JP8157365 (A) JP5000946 (A) JP9143061 (A) [View all](#)

Abstract of WO 0001384 (A1)

A preparation for percutaneous absorption which contains ketotifen and salts thereof as the active ingredients and further contains as base ingredients an N-vinylacetamide copolymer obtained mainly from N-vinylacetamide and a polymerizable monomer having a COOM group (wherein M represents hydrogen, an alkali metal salt, or an ammonium salt), a cross-linking agent, a polyhydric alcohol, a percutaneous absorption accelerator, and a pH regulator. The preparation has excellent percutaneous ketotifen absorption and satisfactory drug stability, is reduced in skin irritation, and has excellent drug activity.

Last updated: 26.04.2011 Worldwide Database 5.7.23; 92p



K

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/445, 47/32, 9/70 // C07D 409/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/01384</p> <p>(43) 国際公開日 2000年1月13日(13.01.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/02958</p> <p>(22) 国際出願日 1998年7月1日(01.07.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) リードケミカル株式会社 (LEAD CHEMICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒930-0912 富山県富山市日俣77番3 Toyama, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 森 淳(MORI, Jun)[JP/JP] 〒930-0952 富山県富山市町村151-1 Toyama, (JP) 松澤孝泰(MATSUZAWA, Takayasu)[JP/JP] 〒930-0992 富山県富山市新庄町1丁目3-6 Toyama, (JP) 山誠二郎(YAMA, Seijiro)[JP/JP] 〒930-0928 富山県富山市富岡町440-1 カーサー富岡105号 Toyama, (JP) 高尾 直(TAKAO, Sunao)[JP/JP] 〒930-1314 富山県上新川郡大山町三室荒屋806-16 Toyama, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 萼 経夫, 外(HANABUSA, Tsunao et al.) 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台1丁目6番地 お茶の水スクエアB館 萼特許事務所内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: KETOTIFEN PREPARATION FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION</p> <p>(54)発明の名称 ケトチフェン経皮吸収製剤</p> <p>(57) Abstract A preparation for percutaneous absorption which contains ketotifen and salts thereof as the active ingredients and further contains as base ingredients an N-vinylacetamide copolymer obtained mainly from N-vinylacetamide and a polymerizable monomer having a COOM group (wherein M represents hydrogen, an alkali metal salt, or an ammonium salt), a cross-linking agent, a polyhydric alcohol, a percutaneous absorption accelerator, and a pH regulator. The preparation has excellent percutaneous ketotifen absorption and satisfactory drug stability, is reduced in skin irritation, and has excellent drug activity.</p>		

(57)要約

本発明は有効成分としてケトチフェンおよびその塩類を含有し、さらに基剤成分としてN-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属塩またはアンモニウム塩を示す。）を有する重合性単量体を主成分とするN-ビニルアセトアミド共重合体、架橋剤、多価アルコール類、経皮吸収促進剤、pH調整剤を用いた経皮吸収製剤に関する。該製剤はケトチフェンの経皮吸収性に優れ、薬物の安定性が良く、また、皮膚刺激性が少なく、かつ、優れた薬効を発揮する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	マリ	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	ML モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MN モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MR マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MW メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	MX ニジエール	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウエー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明 細 書

ケトチフェン経皮吸収製剤

技術分野

本発明は、ケトチフェン〔化学名：4-（1-メチルー4-ピペリジリデン）-4H-ベンゾ〔4，5〕シクロヘプタ〔1，2-b〕チオフェン-10（9H）オン〕またはその医学的に許容できる塩を含有する経皮吸収製剤に関する。

背景技術

ケトチフェン及びその塩類（以下、単にケトチフェンと略す）は、アレルギー性疾患治療剤であり、ケミカルメディエータ遊離抑制作用に基づく抗アナフィラキシー作用及び抗ヒスタミン作用を有し、かつ、気道及び鼻粘膜等の組織の過敏症を減弱させる。更に、PAF（血小板活性化因子）による気道の反応性亢進を抑制し、好酸球に対する作用を有する。臨床的には、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、湿疹、皮膚炎、蕁麻疹、皮膚掻痒症に対する有用性が認められている。現在、錠剤とシロップ剤等が経口剤として広く用いられている。現在市販されているフマル酸ケトチフェンの製剤には、眠気、胃腸障害、肝障害等の副作用の発現がみられることがある。また、喘息、アトピー性皮膚炎等のアレルギー疾患に対する治療には長期間の連続的な薬物の投与が必要であり、持続性が高く簡便な投与法が望まれている。これらのことから、新規な剤型開発が検討されており、ケトチフェンの経皮吸収製剤として貼付剤、クリーム剤、ゲル剤、ガレックス剤、マイクロ乳剤等の研究例が多数報告されている。例えば、ゲル剤、クリーム剤については、特開昭62-164624号公報、特開昭62-223119号公報、特開平1-102024号公報に報告されており、経皮吸収性の向上がうたわれている。しかしながら、ゲル、クリーム剤等の剤型は、投与量および投与面積を一定にすることは難しく、全身性薬理作用を期待するには定量性にかける。また、塗布部のべとつき、着衣への付着など使用上の問題点が多い。

一方、貼付型の経皮吸収製剤には次のような利点が考えられる。a) 投与および投与の中止が簡便であり、副作用が生じたときには、製剤を剥離するだけで薬物の投与を中断することができる、b) 長時間にわたる血中濃度の持続化が可能である、c) b) の利点により投与回数の減少が可能であり、患者のコンプライ

アンスの向上及び介護者の負担の軽減を図ることができる。c) 最高血中濃度の低下により副作用を回避することができる。d) 肝初回通過効果を回避することができる。e) 用量に定量性がある。また、夜間の喘息発作の予防に対し有効であり、また小児、老人に対し、製剤の貼付による安心感をもたせることができる。さらに、経口剤の誤飲、飲み忘れを防ぐことができ、極めて有用性が高い剤型であるといえる。

特開平1-106820号公報には、ポリビニルアルコールを含有する水性ゲルマトリックス中にケトチフェンを含有させ貼付剤とすることにより、経皮吸収性を高めることが開示されている。また、特開平4-91022号公報にはケトチフェンまたはその塩と吸収促進剤として脂肪族1価のアルコールとを含有するプラスター剤が開示されている。また、特開平4-182425号公報には、ケトチフェンまたはその塩と低級アルコールおよび高親水性非イオン性界面活性剤とを含有する外用貼付剤が開示されている。また、特開平5-946号公報にはケトチフェンに、脂肪酸または脂肪族アルコールと2価以上のアルコールを配合した経皮吸収製剤が開示されている。また、特開平5-947号公報では、ポリアクリル酸あるいはポリアクリル酸部分中和物等のアニオン系の水溶性高分子を用いた含水基剤にケトチフェンを含有させ、薬物層のpHが6.7~8.5の範囲にすることで薬物放出性を高めた外用貼付剤が開示されている。さらに特開平8-165240号公報では、酢酸ケトチフェンを含有する経皮吸収製剤が開示されている。しかしながら、これらの経皮吸収製剤は、胃腸障害等の副作用や肝初回通過効果による利用率の低下等といった、経口投与性剤に特有の問題は解決されているものの、皮膚透過速度が遅すぎ、さらに、薬物安定性、皮膚刺激性、製剤の物性の点において問題があり、実際に臨床応用されるには至っていない。

これらの経皮吸収製剤は、テープ剤等の非水系経皮吸収製剤と含水のパップ剤等の含水性経皮吸収製剤の二つに分けられるが、それぞれ問題点を抱えている。前者は、皮膚刺激性が高く、かぶれなどが起こりやすく、特にアレルギー疾患に代表されるような慢性的な疾患で薬物の長期投与が必要になる場合には不向きな剤型である。後者は皮膚刺激性が低く、薬物長期投与には適しているが、多くの場合、その基剤としてアニオン性の水溶性高分子を用いアルミ架橋体など施すこ

とにより保型性を与えているため、ケトチフェンをはじめとした塩基性薬物の放出性が、アニオン性成分とイオン性複合体を形成することによって低下してしまうという問題があった。

本発明は、上記問題点を解決するものであり、その目的は、経皮吸収性に優れ、しかも、薬物安定性、皮膚刺激性、製剤の物性の点においても優れたケトチフェン含有経皮吸収製剤を提供することにある。本発明者等は上記の目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、最も適切な基剤としてN-ビニルアセトアミドの共重合体を見出し、本発明の完成に至った。

発明の開示

本発明は、N-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属塩またはアンモニウム塩を示す。）を有する重合性単量体を主成分としてなるN-ビニルアセトアミド共重合体を主成分とする基剤中に有効成分としてケトチフェンまたはその医学的に許容できる塩類が配合された経皮吸収製剤である。

本発明の製剤において、有効成分であるケトチフェンは遊離のものであってもよく、また塩酸塩、硫酸塩、臭化水素塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸付加塩や酢酸塩、琥珀酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩などの有機付加塩であってもよい。本発明の製剤において、有効成分であるケトチフェンは、剤型や基剤成分などによっても若干変動するが、基剤総量に基づいて約0.01～50重量%、好ましくは約0.1～20重量%、とりわけ約0.5～5重量%となるように配合されているのが好ましい。

本発明の経皮吸収製剤は、ケトチフェン以外の成分として、成分1) N-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属塩またはアンモニウム塩を示す。）を有する重合性単量体を主成分としてなるN-ビニルアセトアミド共重合体、成分2) 架橋剤として二価又は三価の金属イオンを生成する有機あるいは、無機化合物、成分3) 増粘剤、保湿剤として、多価アルコール類、グリコール類を必須成分として含有するものを支持体に塗膏し、さらにその上からライナーで被覆し、所望の大きさに切断した製剤である。

成分 1) の N-ビニルアセトアミドの重合体又は共重合体もしくはその架橋体の配合量は基剤総量に基づいて約 5 ~ 50 重量%が好ましく、より好ましくは約 15 ~ 25 重量%である。

成分 2) の二価又は三価の金属イオンを生成する塩類などの架橋剤としては、その配合量として、基剤総量に基づいて約 0.01 ~ 50 重量%が好ましく、より好ましくは 0.1 ~ 10 重量%である。二価又は三価の金属イオンを生成する塩類などの架橋剤としては、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウムマグネシウムの様な水酸化物、あるいは塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、カオリン、ステアリン酸アルミニウム、水酸化マグネシウム、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウムのような無機または有機酸の正塩もしくはそれらの塩基性塩、アルミニウムミョウバンのような複塩、それにアルミン酸ナトリウムのようなアルミン酸塩、無機性アルミニウム錯塩および有機性アルミニウムキレート化合物の他に、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、硝酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、EDTA-アルミニウム、アルミニウムアラントイネート、酢酸アルミニウム、アルミニウムグリシナール等を挙げることができるが、この限りではない。又、これらの二価又は三価の金属イオンを生成する塩類を 1 種または 2 種以上用いることができる。二価又は三価の金属イオンを生成する塩類は、水溶性のものであっても、難溶性のものであってもかまわない。難溶性のアルミニウム化合物を用いたときゲル化の反応系中に、速度調整剤を添加することができ、特に酸を添加することでゲル化の反応が速くなる。酸として特に、水酸基を含む有機酸またはその塩類を添加することによって反応は著しく速くなる。これらの架橋反応の速度調整剤としてクエン酸、乳酸、酒石酸、グルコン酸、グリコール酸、リンゴ酸、フマル酸、メタスルホン酸、マレイン酸、酢酸、EDTA-2ナトリウム、尿素、トリエチルアミン、アンモニア等の金属イオンに対してキレートもしくは配位能をもつ有機酸、有機酸塩、有機塩基などの他に塩酸、リン酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸などの無機酸等が利用できるが、この限りではない。

成分 3) の多価アルコール類およびグリコール類としては、エチレングリコー

ル、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1, 3-ブタンジオール、エチレングリコールモノブチルエーテル、トリエチレングリコール、1, 4-ブタンジオール、グリセリン、トリオキシイソブタン、エリトリット、ペンタエリトリット、キシリット、アドニット、アロズルシット、ソルビトール、ソルビット液、マンニトール、ポリエチレングリコール、などがあげられるが、特にポリエチレングリコール、1, 3-ブタンジオール、プロピレングリコールなどが好ましく、これらの多価アルコール類は1種あるいは2種以上を適宜混合し用いることができる。多価アルコール類の配合量は基剤総量に基づいて約10重量%～95重量%が好ましく、特に好ましくは約50重量%～85重量%である。エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブタンジオールは経皮吸収透過促進剤としても働くことが分かった。

経皮吸収促進剤としては、通常、経皮適用製剤に使用されるものであればよく、特に限定されないが例えば高級アルコール類、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル類、尿素類、ピロリドン誘導体、有機酸、有機酸エステル類、テルペン類、精油、炭化水素、炭酸プロピレン、ベンジルアルコール、エイゾン（化学名：1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン）、クロタミトン、シクロデキストリン、チオグリコール酸カルシウム、N-メチル-2-ピロリドン等があげられ、これらの成分は1種または、2種類以上を同時に用いることができる。経皮吸収促進剤の配合量は、本発明においては基剤総量に基づいて約0.01～50重量%、好ましくは約0.1～10重量%、とりわけ約0.5～5重量%である。特に、 α -メントールとエチルアルコールの組み合わせで添加することにより透過速度が上がった。また、プロピレングリコール、1, 3-ブタンジオールあるいはエチレングリコールとクロタミトンを組み合わせで添加することにより優れた経皮吸収促進効果が得られた。エチレングリコール、乳酸エチル、及び乳酸セチルの添加はまた高い経皮吸収促進効果が得られた。

また、経皮吸収製剤には他の高分子を添加することができる。これら高分子としては例えば、アラビアガム、トラガントガム、ローカストビーンガム、グアーガム、エコーガム、カラヤガム、寒天、デンプン、カラギーナン、アルギン酸、アルギン酸塩（例えばアルギン酸ナトリウム）、アルギン酸プロピレングリコー

ル、デキストラン、デキストリン、アミロース、ゼラチン、コラーゲン、プルラン、ペクチン、アミロペクチン、スターチ、アミロペクチンヘミグリコール酸ナトリウム、キチン、アルブミン、カゼインなどの天然の高分子、ポリグルタミン酸、ポリアスバラギン酸、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチ、アルカリ金属カルボキシメチルセルロース、アルカリ金属セルロース硫酸塩、セルロースグラフト重合体、架橋ゼラチン、デンプン-アクリル酸グラフト重合物、無水フタル酸変性ゼラチン、コハク酸変性ゼラチンなどの半合成高分子、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩（例えばポリアクリル酸ソーダ）、カルボキシビニルポリマー、ビニルピロリドン-アクリル酸エチル共重合体、ビニルピロリドン-スチレン共重合体、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体、ポリビニルアセテート-（メタ）アクリル酸共重合体、ポリビニルアセテート-クロトン酸共重合体、酢酸ビニル-（メタ）アクリル酸共重合体、酢酸ビニル-クロトン酸共重合体、ポリビニルスルホン酸、ポリイタコン酸、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ポリアクリルアミド、スチレン-マレイン酸無水物共重合体、アクリルアミド-アクリル酸共重合体などの合成の高分子などがあるが、これらに限ったものではない。

本発明の経皮吸収製剤には、上記の各成分のほか、必要に応じて従来の経皮吸収製剤に慣用されている接着付与剤、軟化剤、酸化防止剤、老化防止剤、充填剤等を配合することもできる。パラヒドロキシ安息香酸メチル、パラヒドロキシ安息香酸エチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール、ベンジルアルコール等の保存剤の他、着香料等も添加することができる。更には各種の乳化剤、分散剤、湿潤剤、pH調整剤、安定化剤、防腐剤および懸濁剤等を含有させることもできる。

接着付与剤としては、例えばシリコーンゴム、ポリイソブチレンゴム、スチレン-ブロッック共重合体ゴム、アクリルゴム、天然ゴムのごときゴム系接着性物質が挙げられるが、これらに限られない。

pH調整剤としては製剤技術の分野で使用し得るものであれば、特に限定されないが例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸、ホウ酸等の無機酸あるいはこれらの塩、酢酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、乳酸、グルタル酸、サリチル酸、クエン酸、酒石酸等の有機酸あるいはこれらの塩、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸等の脂肪酸あるいはこれらの塩、及び水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基、アンモニア、ジイソプロパノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン等有機塩基があげられる。これらの配合量は基剤総量に基づいて0.01～10重量%、好ましくは0.1～5重量%であるが希望のpHになるように1種もしくはそれ以上を組み合わせる添加できこの範囲内で適宜の量比に配合して用いる。特にホウ砂の添加は製剤中のフマル酸ケトチフェンの安定性を向上させた。

安定化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム、L-アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、酢酸トコフェロール、d- α -トコフェロール等があげられる。

本発明の経皮吸収製剤において使用される支持材に特に制限はなく、従来使用されている任意の物質を使用できるが、好ましい例を表示すれば、軟質塩化ビニルフィルム、ポリエチレン系フィルム、エチレン共重合体フィルム、ポリエステル系フィルム、ポリビニルアルコール系フィルム、ポリプロピレン系フィルム、さらには綿布や不織布及びこれらとプラスチックフィルムとの積層体を用いることができる。

図面の簡単な説明

第1図は、以下に示す本発明の貼付剤（実施例1及び2）と比較例（比較例1及び2）とのラットの皮膚における単位面積当たりのフマル酸ケトチフェンの累積透過量の推移を示したグラフである。

発明を実施するための最良の形態

以下実施例をあげて本発明の有用性について説明するが、本発明がこれによっ

て限定されるものではない。なお実施例、比較例中、“部”とあるのはすべて重量部を意味する。なお実施例、比較例中に示したフマル酸ケトチフェンはシグマ社製のものを使用した。

実施例 1

N-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属塩またはアンモニウム塩を示す。）を有する重合性単量体を主成分としてなるN-ビニルアセトアミド共重合体8部、水酸化アルミニウムゲルアルミニウム0.32部、ホウ砂0.5部、クエン酸ナトリウム0.2部を混合し、グリセリン25部、プロピレングリコール10部、クロタミトン1部、アクリル酸メチル・アクリル酸-2-エチルヘキシル共重合体樹脂エマルジョン2.5部を加え攪拌する。この混合溶液に予め水52.38部にフマル酸ケトチフェン0.1部を溶解したものを加え混合攪拌し、均一な膏体を得る。この膏体を不織布上に塗膏しポリエステルライナーを被覆し、37℃の恒温槽中で架橋させ、所望の大きさに切断してフマル酸ケトチフェン含有含水型経皮吸収剤を得る。

実施例 2

N-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属塩またはアンモニウム塩を示す。）を有する重合性単量体を主成分としてなるN-ビニルアセトアミド共重合体20部、合成ケイ酸アルミニウム1部、ホウ砂1部を混合し、予めイソプロパノール中にフマル酸ケトチフェンを0.5部溶解したものを添加し混合攪拌する。この混合液に、プロピレングリコール12部、及びグリセリン65.5部を添加し膏体溶液を調製した。ついで、溶液状態の膏体を攪拌しながら塗膏に適した粘度が得られたところで、不織布上に塗膏し、溶媒乾燥を行ない所望の大きさに切断して貼付製剤を得る。

比較例 1

ポリブテン18.2部

ポリイソブチレン（商品名：ビスタネックスMML-100）9.1部

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体21.2部

（商品名：カリフレックスTR-1107）

酸化防止剤0.2部

吸水性高分子（商品名：サンウェットIM1000MPS）9.0部

ロジンエステル（商品名：KE-100）21.2部

吸水性高分子（商品名：ハイビスワコー304）4.6部

N-メチル-2-ピロリドン4.7部

フマル酸ケトチフェン1.2部

上記成分をイソヘキサンで溶解した後、支持体である塩化ビニルに展延し、ポリエステルライナーを被覆し所望の大きさに切断してフマル酸ケトチフェン含有経皮吸収製剤を得た。

比較例 2

水35.2部にゼラチン2部、安息香酸ナトリウム0.1部を加えて約60℃に加温溶解する。この混合溶液に、予め70%ソルビトール溶液30部にカオリン4部を混合分散した混液を加えて均一に混合する。この混合液に、グリセリン12部、酸化チタン1部、カルボキシメチルセルロース1部、ポリアクリル酸ナトリウム5部、カルボキシビニルポリマー1部を加えて混合分散した混液を加え、さらに予め水5部にポリビニルアルコール-無水マレイン酸共重合体1部を加えて約100℃に加温溶解した溶液を加えて、約20分間ニーグにて練合する。さらに、予めフマル酸ケトチフェン0.5部、水1部、水酸化アルミニウム1.2部を溶解分散した液を加えてさらに10分間連合し、フマル酸ケトチフェン含有含水ゲルを得た。得られた含水ゲルを不織布に塗布して薬剤層を形成し、所望の大きさに切断して、フマル酸ケトチフェン含有経皮吸収製剤を得た。

試験例 1：in vitro皮膚透過試験

1) 試験方法

ペントバルビタール麻酔下、Wistar系雄性ラット（6週齢）の腹部を剃毛し、皮膚を切り取り、皮膚真皮側の脂肪を注意深く取り除いた。予め37℃の水を循環させた縦型拡散セルに真皮側を下側にし皮膚を貼り付け、その中央部に直径1センチメートルに打ち抜いた実施例及び比較例に示した製剤を適用後、ドーム型セルを用いてはさみ固定した。次に37℃の恒温槽で保温されていたレシーバー溶液を真皮側に入れL字管をサンプリングポートに取り付けパラフィルムで固定した後、更に定量のレシーバー溶液を加えた。レシーバー溶液は、マグネス

チックスターラーにて攪拌し、その後経時的に一定量のレシーバー溶液を採取し、同量のレシーバー溶液を補充した。採取したサンプル中の薬物量をHPLCにより測定し、フマル酸ケトチフェンの皮膚透過量を算出した。

2) 結果

結果を第1図に示した。本発明のN-ビニルアセトアミドを基剤とするケトチフェン含有経皮吸収製剤は適用初期から持続的かつ、高い透過性を示した。24時間後の累積透過量を比べると、実施例1に示した本発明の経皮吸収製剤は比較例1に示したゴムを基剤とするプラスター剤の約263倍、また、比較例2に挙げたポリアクリル酸を基剤とするパップ剤の約3倍であった。

試験例2：薬物安定性試験

1) 試験方法

実施例1、実施例2及び比較例1に示した製剤を調製し、40℃に設定した恒温槽に6カ月間保存し、保存後の各製剤における薬物残存量をHPLCを用いて定量し、下記式に従って薬物残存率を算出した。

$$\text{薬物残存量 (\%)} = (40^\circ\text{C}、6\text{カ月後の薬物含量} / \text{製造時の薬物含量}) \times 100$$

2) 結果

表1 薬物安定性試験 (40℃、6ヶ月)

	薬物残存率 (%)
実施例1	96 . 6
実施例2	97 . 2
比較例1	79 . 0

表1の結果から本発明による経皮吸収製剤は比較例に示した経皮吸収製剤よりも高い薬物安定性を示した。

試験例3：ウサギ皮膚一次刺激試験

1) 試験方法

試験前日に背部を剃毛した J W / C S K 系雄性ウサギ (2 2 週齢) を用いて、皮膚一次刺激試験を行い、D r a i z e 法の一次刺激指数を用いて評価した。試験は、健常皮膚区画と滅菌した注射針により擦傷した損傷皮膚区画を設定し、それぞれの刺激性について試験した。適用面積を 6 cm^2 の大きさに設定した実施例 1 に示した製剤を、健常皮膚区画及び、損傷皮膚区画に 1 枚適用した。24 時間貼付後、製剤を剥離し、剥離後 1 時間、24 時間および 48 時間経過後に、適用区画における紅斑と浮腫及び痂皮形成を D r a i z e 法の判定基準に従って判定した。その結果より皮膚刺激指数 (P . I . I .) を算出し、評価区分に従い評価した。対照として、フマル酸ケトチフェンを含まない製剤 (コントロール製剤) についても評価を行った。

2) 結果

結果を表 2 に示した。実施例 1 に示した製剤は極めて皮膚刺激性が少ない製剤であることが明らかとなった。基剤のみのコントロール製剤についても、皮膚刺激性は極めて少なかった。

表 2

製剤	皮膚刺激指数 (P . I . I 値)	安全区分
コントロール製剤	0 . 0 6	弱い刺激物
実施例 1	0 . 1 0	弱い刺激物

試験例 4：抗アレルギー作用と組織内ケトチフェン濃度

1) 受動的皮膚アナフィラキシー (P C A) 反応に対する作用

ラットモノクローナル抗 2, 4 - d i n i t r o p h e n y l a t e d a s c a r i s (D N P - A s) I g E 抗体の希釈溶液を作成し、剃毛したラットの背部に 0 . 1 ml / site の割合でそれぞれ注射して受動感作した。48 時間後に抗原 D N P - A s の 0 . 2 5 % エバンスブルー生理食塩水溶液 1 ml を尾静脈より注射

し、30分後に放血致死せしめた。背部青染色部を切り取り、色素をアセトン抽出後、比色法（OD＝620nm）にて色素量を測定した。実施例2に示した本発明のケトチフェン経皮吸収製剤は抗原を尾静脈に注射する8時間前に剃毛したラット腹部に貼り付けた。対照としてフマル酸ケトチフェンの生理食塩水溶液を抗原を尾静脈に注射する1時間前に経口投与した。上記試験においてケトチフェン経皮吸収製剤適用群、フマル酸ケトチフェン生理食塩水溶液経口投与群におけるコントロールとしてはケトチフェンを含まない貼付剤（コントロール製剤）を貼付した群、及び生理食塩水を経口投与した群を用いた。表3における抑制率（抑制効果）はそれぞれ以下の式に基づいて算出した。

$$\text{抑制率（\%）} = (1 - \text{薬物投与群の色素漏出量} / \text{コントロール群の色素漏出量}) \times 100$$

2) 皮膚中薬物量の測定

Wistar系雄性ラット（6週齢）の腹部皮膚を剃毛し、実施例2に示した本発明のケトチフェン経皮吸収製剤を8時間貼付後、経皮吸収製剤を剝離し、剃毛した背部皮膚を採取した。また対照として、フマル酸ケトチフェン生理食塩水溶液を経口投与し、1時間後に剃毛した背部皮膚を採取した。採取した皮膚はそれぞれ、真皮側の脂肪を丁寧に取り除き、直径1cmポンチを用いて打ち抜き、細切した後、MeOHを加えホモジナイザーにてホモジナイズした。このホモジナイザー液を遠心後、上澄みを採取し、LC/MS/MSを用いて皮膚中薬物量を測定した。

3) 血漿中濃度の測定試験方法

Wistar系雄性ラット（6週齢）の腹部皮膚を剃毛し、実施例2に示した本発明のケトチフェン経皮吸収製剤を8時間貼付し、尾静脈から採血を行ない、血漿中のケトチフェン濃度をLC/MS/MSにより測定した。また対照として、フマル酸ケトチフェン生理食塩水溶液を経口投与し、1時間後に尾静脈より採血を行ない、血漿中のケトチフェン濃度をLC/MS/MSにより測定した。

4) 結果

1) から 3) の試験結果を表3に示した。

表 3

	抑制率 (%)	皮膚中薬物量 (ng/g)	血漿中濃度 (ng/ml)
実施例 2	55.3	16.52	1.88
対照 (経口) *	71.1	47.07	23.98

*ではラットにフマル酸ケトチフェンを5.1mg/kgとなるように経口投与した。

表3の結果から本発明の経皮吸収製剤は優れた受動的アナフィラキシー反応(PCA)の抑制効果を発揮した。本発明の経皮吸収製剤をラット腹部に8時間適用したところ背部の皮膚中薬物量は皮膚単位重量当たり16.52ngであった。また本発明の経皮吸収製剤をラット腹部に8時間適用した際の血漿中ケトチフェン濃度は1.88ng/mlであった。この値はフマル酸ケトチフェンを経口投与1時間後の血漿中濃度の約1/10であった。

本発明の経皮吸収製剤を適用することにより、低い血漿中濃度において、経口投与に匹敵する優れた薬効が得られた。

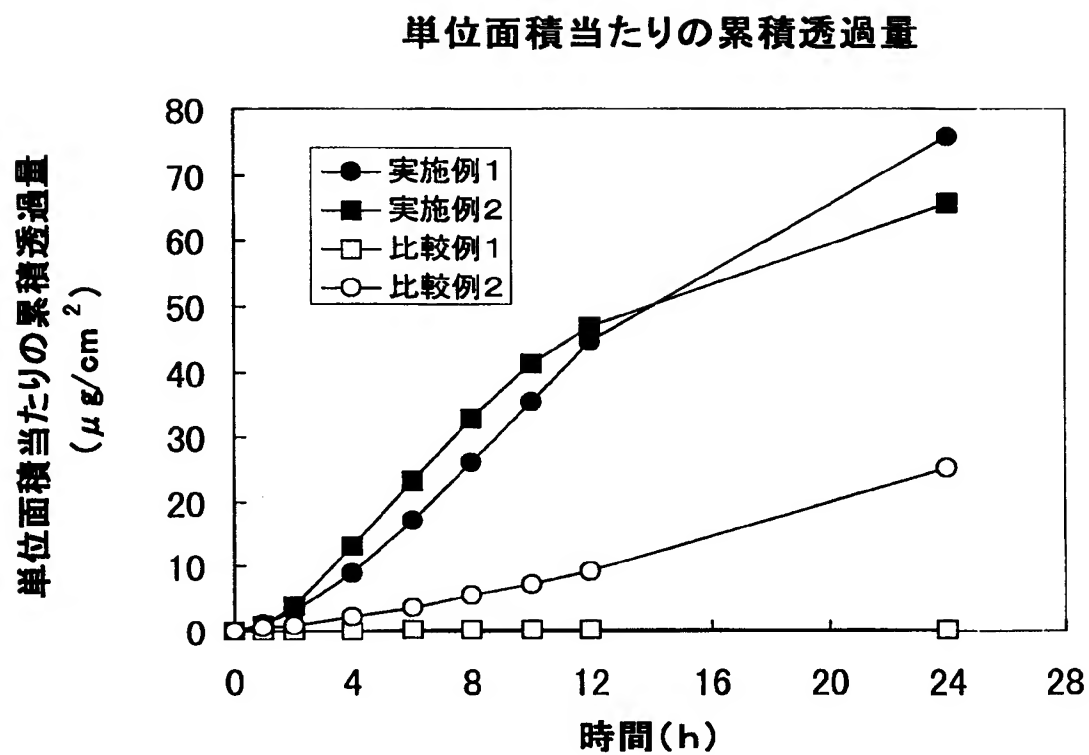
発明の効果

以上の試験結果から明らかなように、本発明の実施例において得られたN-ビニルアセトアミドを基剤とするケトチフェン含有経皮吸収製剤は持続的かつ、高い透過性を示し、しかも製剤中の薬物の安定性も改善された。また皮膚刺激性が少ない製剤である。抗アナフィラキシー反応の抑制効果については低い血漿中濃度で優れた効果を発揮し、経口投与時に起こり得る消化器官系の副作用や急激な血漿中濃度の上昇に伴って起こり得る副作用の回避が期待される。

請求の範囲

1. N-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属塩またはアンモニウム塩を示す。）を有する重合性単量体を主成分としてなるN-ビニルアセトアミド共重合体を含有し、且つ経皮吸収製剤の基剤中の有効成分としてケトチフェンまたその医学的に許容できる塩類を含有し、更に経皮吸収促進剤の配合が可能な経皮吸収製剤。
2. N-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属塩またはアンモニウム塩を示す。）を有する重合性単量体を主成分としてなるN-ビニルアセトアミド共重合体、架橋剤、多価アルコール類、経皮吸収促進剤、pH調整剤、薬効成分としてケトチフェンまたはその医学的に許容できる塩類を含有してなる経皮吸収製剤。
3. 基剤総量に基づいて、基剤成分としてN-ビニルアセトアミド共重合体5～50重量%、架橋剤0.01～50重量%、多価アルコール類10～95重量%、経皮吸収促進剤0.01～50重量%、pH調整剤0.01～10重量%、薬効成分としてケトチフェンまたはその医学的に許容できる塩類0.01～50重量%を含有してなる請求項1又は2記載の経皮吸収製剤。
4. 経皮吸収促進剤としてクロタミトン、N-メチル-2-ピロリドン、 β -メントール、乳酸エステル類、脂肪酸エステル類の内から1種又は、2種以上を含有してなる請求項1ないし3のいずれか1項記載の経皮吸収製剤。

第1図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02958

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K31/445, A61K47/32, A61K9/70 // C07D409/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/445, A61K47/32, A61K9/70 // C07D409/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 5-947, A (Teika Seiyaku K.K., Kowa Co., Ltd.), 8 January, 1993 (08. 01. 93), Claims ; page 3, left column, lines 11 to 31, 37 to 43, right column, lines 10 to 17 ; Examples (Family: none)	1-4
Y	JP, 8-157365, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 18 June, 1996 (18. 06. 96), Claims ; page 4, left column, lines 3 to 44 (Family: none)	1-4
Y	JP, 5-946, A (Nichiban Seiyaku K.K.), 8 January, 1993 (08. 01. 93), Claims ; page 2, left column, line 47 to right column, line 4 (Family: none)	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 1 September, 1998 (01. 09. 98)	Date of mailing of the international search report 16 September, 1998 (16. 09. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02958

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 9-143061, A (Showa Denko K.K.), 3 June, 1997 (03. 06. 97), Claims ; page 2, right column, line 32 to page 4, right column, line 12 ; Examples (Family: none)	1-4
Y	JP, 9-176015, A (Showa Denko K.K.), 8 July, 1997 (08. 07. 97), Claims ; page 2, right column, line 21 to page 3, left column, line 12, right column, lines 9 to 44 ; Examples (Family: none)	1-4
Y	JP, 10-25243, A (Showa Denko K.K.), 27 January, 1998 (27. 01. 98), Claims ; page 2, right column, line 31 to page 3, left column, line 40 ; Examples (Family: none)	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A 61 K 31/445, A 61 K 47/32, A 61 K 9/70 // C 07 D 409/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A 61 K 31/445, A 61 K 47/32, A 61 K 9/70 // C 07 D 409/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 5-947, A (テイカ製薬株式会社, 興和株式会社), 8. 1月. 1993 (08. 01. 93), 特許請求の範囲, 第3 頁左欄第11行~第31行, 第37行~第43行, 右欄第10行~ 第17行及び実施例 (ファミリーなし)	1-4
Y	8-157365, A (久光製薬株式会社), 18. 6月. 1996 (10. 06. 96), 特許請求の範囲及び 第4頁左欄第3行~第44行 (ファミリーなし)	1-4
Y	J P, 5-946, A (ニチバン製薬株式会社), 8. 1月. 1993 (08. 01. 93), 特許請求の範囲及び第 2頁左欄第47行~右欄第4行 (ファミリーなし)	1-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 09. 98

国際調査報告の発送日

16.09.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ



4C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 9-143061, A (昭和電工株式会社), 3. 6月. 1997 (03. 06. 97), 特許請求の範囲, 第2 頁右欄第32行~第4頁右欄第12行及び実施例 (ファミリーな し)	1-4
Y	J P, 9-176015, A (昭和電工株式会社), 8. 7月. 1997 (08. 07. 97), 特許請求の範囲, 第2 頁右欄第21行~第3頁左欄第12行, 右欄第9行~第44行及び 実施例 (ファミリーなし)	1-4
Y	J P, 10-25243, A (昭和電工株式会社), 27. 1月. 1998 (27. 01. 98), 特許請求の範囲, 第 2頁右欄第31行~第3頁左欄第40行及び実施例 (ファミリーな し)	1-4